UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954

N°. 160

Revue Critique

DES

Effets Hémodynamiques

des Digitaliques chez l'homme

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mardi 27 Juillet 1954

PAR

Gérard, Jean, Roger LAURENS

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Tropicale, Certifié de Médecine Aéronautique

Né le 30 Mai 1927 à St-ANDRÉ-de-CUBZAC (Gironde)

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, Professeur ..... Président
TAYEAU, Professeur ..... } Juges
DUBARRY, Professeur ..... } Juges
MORETTI, agrégé ..... } Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
6, rue Sainte-Eugénie,

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954

N° 160

Revue Critique

DES

Effets Hémodynamiques

des Digitaliques chez l'homme

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mardi 27 Juillet 1954

PAR

Gérard, Jean, Roger LAURENS

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Tropicale, Certifié de Médecine Aéronautique

Né le 30 Mai 1927 à St-ANDRÉ-de-CUBZAC (Gironde)

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, Professeur ..... Président
TAYEAU, Professeur ..... } Juges
DUBARRY, Professeur ..... } Juges
MORETTI, agrégé ..... } Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
6, rue Sainte-Eugénie,

1954

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie	DUFOUR	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie générale et histologie	MAYER	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	MESNARD	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Matière médicale	GOLSE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Pharmacie	VITTE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Physiologie	FABRE	Thérapeutique	TRAISSAC
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN	Hydrologie, Therapeutique et Climatologie	DUBARRY
Zoologie et parasitologie	SIGALAS		
Pathologie générale et expérimentale	SARIC		

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON Obstétrique — PAUTRIZEL Parasitologie

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER QUILICHINI
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Anatomie pathologique	LÉGER	Biochimie médicale	NEUZIL
Anatomie	RIGAUD	Pathologie expérimentale	FAURE
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE		

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN LENG-LEVY MORETTI LAVIGNOLLE	Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGÈRE
		Ophtalmologie	BESSIÈRE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
		Pédiatrie et puériculture	VERGER
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DEPAULIS	Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE
		Odonto-stomatologie	BENOIT
		Urologie	LANGE

Chargé de fonction de Maître de Conférences Agrégé : R. STOLL (Histologie)

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Accouchements	CHASTRUSSE	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Puériculture	VERGER PÉRY	Chimie analytique	BABIN
Législation pharmaceutique	COUSTOU	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER VILLAR
Anatomie	CABANIE	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Cryptogamie	LAUBIE	Physiologie	BENELLI
Obstétricie sociale	MAHON		

Le Secrétaire Principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

En ce jour, je suis encore plus près de vous.

A MA GRAND-MÈRE

A MA SŒUR

Son affection est mon meilleur soutien.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOS CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE DE LA MARINE
ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

A CEUX DES EQUIPES D'AVIRON

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI BRICAUD

Son amitié et sa compétence nous ont été d'un grand secours.

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF DE 2e CLASSE FEILLARD

Médecin des Hôpitaux Maritimes,

Chevalier de la Légion d'honneur.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A TOUS NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE DE LA MARINE
ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Medecin en Chef de 1re classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer,
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre 1939-1945,

A Monsieur le Medecin en Chef de 1re classe SIMON

Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'Argent de l'Education Physique,

A Monsieur le Medecin General de 2e classe GALIACY

Directeur Adjoint des Services de Santé des Armées,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Médaille de la Résistance,
Officier d'Académie,

A Monsieur le Medecin general de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer,
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique,
Officier du Mérite Maritime,

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur MORETTI

Agrégé de Médecine Générale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,

Monsieur le Professeur J.-J. DUBARRY

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie,
Membre titulaire de la Société de Gastro-Entérologie,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie,

Monsieur le Professeur F. TAYEAU

Professeur de Chimie Biologique et Médicale,

Docteur ès Sciences,

Officier d'Académie,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. BROUSTET

Professeur de Clinique Médicale,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de l'Instruction Publique,

Au contact de votre « équipe », on éprouve un grand réconfort. On y rencontre patience, compréhension et conseils.

Pour nous avoir révélé ce visage de la Médecine, nous vous exprimons notre respectueuse gratitude.

Revue Critique

DES

Effets Hémodynamiques

des Digitaliques chez l'homme

INTRODUCTION

L'action hémodynamique des divers glucosides digitaliques a été l'objet de nombreux travaux tant chez l'animal que chez l'homme. Les physiologistes en avaient commencé l'étude, mais c'est depuis l'utilisation de techniques actuellement bien au point que ces recherches se sont multipliées. Les résultats obtenus sont parfois contradictoires, souvent sujets à controverses. Une grande part d'explication vient de ce que les mesures sont faites dans des conditions se rapprochant les unes des autres, mais jamais identiques, avec des digitaliques variés et sur des catégories de malades mal systématisées.

Le but ici recherché, à travers une étude bibliographique des principaux travaux consacrés à ce sujet, est de dégager les notions acquises par les différentes équipes de chercheurs, de confronter leurs points communs, d'indiquer les explications qu'ils ont pu donner de certains de leurs résultats non concordants et celles que d'autres en ont données dans les quelques discussions rencontrées au hasard des publications.

Dans un premier chapitre, nous rappellerons brièvement les conditions de l'étude hémodynamique telle qu'elle est conçue à l'heure actuelle. Dans un second chapître nous donnerons un rappel sommaire des propriétés pharmacodynamiques des principaux digitaliques étudiés.

Le troisième chapître sera consacré à leurs effets hémodynamiques chez l'homme sain.

L'action sur le cœur insuffisant fera l'objet de la quatrième partie, ceci à travers les notions actuellement admises; en premier lieu dans les cardiopathies compensées sans manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque; puis dans l'insuffisance ventriculaire droite isolée; l'insuffisance ventriculaire gauche pure; l'insuffisance cardiaque globale et la recompensation; l'interprétation des résultats formant le dernier paragraphe.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous envisagerons les données concernant les débits régionaux et leurs réponses vis-à-vis de la digitalisation.

ETUDE SOMMAIRE DES FACTEURS HEMODYNAMIQUES

Débit cardiaque. — Les méthodes de calcul du débit cardiaque sont nombreuses. Deux sont à l'heure actuelle très employées; ayant donné les résultats les plus satisfaisants, leur validité n'est plus guère discutée, dans les conditions d'expérimentation pas trop éloignées de la normale.

La méthode de FICK (1870) mise au point par COURNAND : à savoir que chez l'homme, le sang expulsé par le cœur droit passe à travers les poumons, où se font les échanges gazeux; tout le gaz carbonique expiré en une minute a donc été abandonné lors de ce passage. Par le moyen du cathétérisme des cavités droites du cœur, et par des prélèvements en différents endroits, on peut connaître les teneurs en gaz carbonique du sang du cœur droit; celles du sang du cœur gauche étant identifiées à celles du sang d'une artère périphérique où le prélèvement est fait par ponction. Ce raisonnement est applicable également à l'oxygène, et c'est sur lui, qu'en pratique, sera calculé le débit cardiaque :

$$\text{Débit cardiaque} = \frac{\text{Oxygène absorbé (litre/minute)} \times 100}{\text{Oxygène artériel (vol. \%)} - \text{Oxygène veineux (vol. \%)}}$$

Pour éviter toute cause d'erreur, il faudra prendre les précautions utiles ayant rapport à l'installation du sujet : celui-ci sera dans une pièce suffisamment aérée, allongé sur

une table radiologique recouverte d'un épais tapis de caoutchouc pour éviter les fatigues d'un décubitus dorsal prolongé (qui pour certains auteurs, serait une explication de quelques résultats non concordants). L'état d'angoisse du sujet devra être calmé; la veille au soir, il recevra 20 centigrammes de phényléthylmalonylurée, puis au repos et à jeun depuis quelques heures, on lui fera comprendre ce que l'on attend de lui, afin qu'il présente une détente aussi complète que possible.

Après un repos de 30 minutes dans le silence, la consommation et la différence artério-veineuse en oxygène étant stables, un premier débit sera calculé, puis, à divers moments, variables selon les auteurs. Enfin, un soin spécial sera apporté aux dosages gazeux; les mesures seront faites en double.

Pour le sujet normal, les valeurs du débit cardiaque varient selon les auteurs, de 4,5 à 6,5 litres/minute. L'index cardiaque, en rapport avec la surface corporelle, rend mieux compte de la valeur circulatoire sanguine.

Il est égal à 3,5 litres/minute/M^2 pour l'homme; à 3 litres/minute/M^2 pour la femme. Enfin, le débit systolique, ou quantité de sang éjectée par une contraction ventriculaire est de 80 à 90 cc.

L'autre méthode est celle des dilutions, mise au point par Hamilton. C'est le principe de Stewart (1897), fondé sur la détermination du degré de dilution d'une substance injectée en quantité connue dans la circulation pendant son passage dans le poumon et le cœur.

On pratique une injection de Bleu Evans (T. 1824), par exemple, dans une veine, tandis que l'on prélève rapidement, et de façon répétée, des échantillons de sang au niveau d'une artère. On construit une courbe de dilution du colorant par rapport au temps. Il faudra se méfier d'un brusque change-

ment de la courbe qui indiquerait un second passage du colorant dans la circulation (phénomène de recirculation).

La méthode de NYLIN au phosphore radioactif est identique.

Ces deux méthodes, dans les conditions d'explorations où nous nous situons sont parfaitement valables. Cependant, nous n'avons pas rencontré leur emploi dans les publications qui nous intéressent.

Mentionnons seulement les autres techniques : celle des « Rebreathings » de PLESCH, celle à l'acétylène de GROLLMAN, enfin les méthodes radiologiques, électroradiokymographiques, ballistocardiographiques.

Pressions intra-cavitaires et intra-vasculaires.

Si les pressions intra-vasculaires ont été mesurées depuis longtemps par de nombreux appareils, qu'il n'y a pas lieu de décrire ici, c'est seulement depuis 10 ans que les pressions intra-cavitaires ont été étudiées. Les cathétérismes cardiaques ont permis de donner les pressions normales chez l'homme sain et chez le sujet malade. Du fait de conditions souvent comparables, jamais identiques, chaque valeur oscille entre un maximum et un minimum.

Pressions normales en millimètres de mercure :

	SYSTOLIQUE	MOYENNE	DIASTOLIQUE
Oreillette droite	3 à 7	—2 à +4	—5 à +3
Ventricule droit	18 à 26	7 à 12	—5 à +4
Artère pulmonaire ...	18 à 29	11 à 17	5 à 8
Pression capillaire pulmonaire.....		4 à 11	

Masse sanguine :

On utilise diverses méthodes, dont celle de la fixation d'oxyde de carbone sur l'hémoglobine; d'autres font appel à l'oxygène ou au gaz carbonique. Celle des colorants (Bleu Evans le plus souvent) donne des résultats comparables à ceux obtenus par l'oxyde de carbone.

Enfin, mentionnons les méthodes du fer et du phosphore radioactifs, des injections d'albumines à grosses molécules et du polyvinylpyrrolidone.

Il est très difficile de connaître la masse plasmatique théorique, c'est pourquoi on rapporte les mesures au kilogramme de poids corporel, dont les valeurs sont de 43 pour l'homme et de 41 pour la femme.

Le plus souvent, le volume sanguin est calculé à partir du volume plasmatique, par l'intermédiaire de l'hématocrite.

Temps circulatoire :

Il est l'objet de méthodes encore plus nombreuses, et chaque chiffre le concernant doit être apprécié selon la méthode employée.

Débit coronarien :

Fondé sur l'application de la méthode de KETY au protoxyde d'azote; avec l'aide d'un cathétérisme du sinus coronaire chez un sujet ayant respiré un mélange saturé de protoxyde d'azote, on étudie dans le temps les courbes de désaturation du protoxyde dans le sang artériel pris par ponction périphérique, et dans le sang veineux. Le débit coronarien est calculé à partir de la surface délimitée entre les deux courbes. Débit normal = 65 cc. pour 100 g. de myocarde et par minute.

Débit rénal :

Son calcul est maintenant aisé grâce à la méthode des clearances. Rappelons que la clearance de l'acide para-amino-hippurique mesure le flux plasmatique rénal; tandis que celle de l'hyposulfite de soude (ou du mannitol, ou de l'inuline) définit le taux de filtration glomérulaire.

La méthode au protoxyde d'azote de KETY avec l'aide d'un cathétérisme des veines rénales a été utilisée par WARREN, MAXWELL et GALINIER, dans la thèse duquel on trouvera les interprétations des résultats.

Les détails et la bibliographie concernant les différentes techniques seront trouvés dans le volume de COURNAND-LEQUIME-REGNIERS sur *L'insuffisance cardiaque chronique* (11).

RAPPEL DES PRINCIPALES PROPRIETES

PHARMACODYNAMIQUES CLASSIQUES DES DIGITALIQUES

Sous le terme de digitaliques, nous comprendrons les composés digitaliques proprement dits et strophantiques.

Seuls seront considérés ceux d'entre eux qui ont été étudiés dans les différents travaux en rapport avec l'hémodynamique, à savoir :

Digitaline-Digitoxine; Lanatoside C; Digoxine; Ouabaïne-Strophoside.

Digitaline-Digitoxine

En 1868, Nativelle obtient à partir de feuilles sèches de *Digitalis purpurea*, un glucoside cristallisé et le nomme Digitaline. Plus tard, la Digitoxine de Schmiedeberg lui est identifiée par Cloetta.

Cliniquement, sur le malade, la digitalisation renforce le cœur, ralentit le rythme cardiaque, élève la diurèse, diminue les signes de stase veineuse. Son action chronotrope négative présente un double mécanisme : l'un vagal par excitation du système parasympathique, en rapport avec les zones réflexogènes sino-carotidiennes et aortiques, ou par sensibilisation de la fibre myocardique aux substances cholinergiques.

L'autre extra-vagal : non modifié par l'atropine, diminuerait pour GOLD et CATTELL (26) la conduction intracardiaque par un effet dromotrope négatif. La digitaline augmente l'excitabilité du myocarde.

Son action inotrope positive, par effet direct sur le cœur, a été montrée par GOLD-CATTELL (26), et par LOUBATIERES (42) sur le muscle papillaire de l'homme guillotiné; la force des contractions est augmentée, mais aussi le tonus diastolique, ce qui se traduit par un raccourcissement de la fibre myocardique, exagérément distendue par la défaillance.

Les effets vasculaires périphériques varient suivant la dose injectée. Une dose voisine de la toxicité provoque une vasoconstriction des artères périphériques et viscérales, une hausse de la pression artérielle (GOTTLIEB et MAGNUS), tandis qu'aux doses thérapeutiques, cette double action n'est jamais évidente, la digitaline provoquant plutôt une vasodilatation, et un effet hypertensif très faible. Certains même ont pensé à une action dissociée sur les territoires vasculaires et, pour GREMELS (29), à une action directe du glucoside sur le parenchyme rénal, expliquant pour une part l'effet diurétique.

Enfin, le rôle du calcium, de certains électrolytes et anions a été mis en évidence.

La digitaline présente un temps de latence dans son activité, et sa forte fixation sur les albumines sériques fait qu'elle présente une action prolongée (7 jours) et une élimination de trois semaines; c'est le digitalique dont l'absorption digestive est la meilleure.

La dose employée dans les expériences est de 1 milligramme, injectée par sonde ou par voie intra-veineuse.

Lanatoside C :

Découvert par STOLL à partir des feuilles fraîches de *Digita-*

lis lanata, avec les lanatosides A et B.

Cliniquement, les effets sont semblables à ceux de la digitaline. Il ralentit légèrement le pouls, renforce le cœur plus que la digitaline, diminue les stases veineuses et les résistances périphériques, augmente la diurèse, abaisse la masse sanguine et le temps circulatoire.

Son action est plus rapide par voie intraveineuse, se poursuit pendant 4 à 5 jours, et sa faible fixation sur les albumines sériques fait qu'il ne présente aucun danger d'accumulation.

La dose habituelle d'emploi est de 0,8 mg. par voie intraveineuse ou par cathéter.

Digoxine :

Glucoside cristallisé, extrait par SMITH de *Digitalis lanata*. Elle est préparée en privant le lanatoside C de son acide acétique, puis de son glucose. Son activité est précoce (10 minutes), moins cependant que celle de l'ouabaïne; elle est plus efficace par voie intraveineuse que *per os*.

Mais, du fait de son élimination rapide, ces effets sont plus fugaces (2 à 3 jours) que ceux de la digitaline, d'où un désavantage pour le maintien d'une digitalisation régulière et soutenue. Ses propriétés pharmacologiques et cliniques se rapprocheraient plutôt de celle des strophantiques, mais avec une rapidité et une intensité d'action moindres.

Les doses utilisées lors des études sont de 1 à 1,5 mg. par la sonde.

Ouabaïne :

ARNAUD, en 1888, isola à l'état cristallisé un glucoside du

Strophantus kombé, la K-Strophantine, et un autre du *Strophantus gratus*, l'Ouabaïne. Celle-ci présente également une action freinatrice, mais peu marquée, plus tardive, et pour laquelle l'action vagale interviendrait peu. Par contre, Loubatières a montré, sur le cœur de foetus humain, un ralentissement du rythme automatique du myocarde.

De même, son action inotrope semble supérieure à celle des autres digitaliques. Elle agit secondairement sur les stases, et son effet diurétique apparaît avec un temps de latence de 24 heures. L'action directe sur le parenchyme rénal et les vaisseaux rénaux a été envisagée par certains.

Son début d'action se manifeste de 3 à 11 minutes après injection, pour une durée de deux jours; son accumulation est faible.

Les doses sont de 0,75 à 1 mg. par voie intraveineuse ou par sonde.

Strophoside :

Isolé à l'état cristallisé par Stoll. Il a une action bradycardique faible, mais des propriétés tonicardiaques très marquées. Ses effets diurétiques sont secondaires. Peu absorbé par voie intestinale, il présente par voie intraveineuse une grande rapidité d'action avec un effet maximum après 5 minutes. Son élimination est de deux jours. Par ses propriétés, le strophoside se place à l'extrémité des digitaliques, dont l'activité tonicardiaque prédomine sur l'effet bradycardisant. Il est employé à la dose de 0,5 mg. par voie intra-veineuse.

EFFETS HEMODYNAMIQUES DES DIGITALIQUES SUR LE CŒUR NORMAL DE L'HOMME

Avant de commencer la revue systématique de leurs effets hémodynamiques, nous devons signaler que nulle part nous n'avons rencontré de différences considérables dans les actions comparées des digitaliques. Elles sont similaires dans leur ensemble, et si quelques résultats ont surpris les chercheurs, ceux-ci en ont souvent trouvé la cause dans une cardiopathie complexe, ne rentrant pas dans un cadre nosologique précis.

Pour reprendre l'opinion de AHMED (1) et COLL, il serait prématuré de proclamer des différences autres que celles de la rapidité et de la durée de leur action, comme nous le verrons plus loin.

Nous signalerons au cours des exposés, les détails et nuances propres à certains glucosides qui auront suscité de la part des auteurs une remarque particulière.

Chez l'homme sain, BERSEUS (3), a passé en revue les différents résultats obtenus par divers auteurs (STEWART (58), TAINTER (59), RYTAND (52), LARSEN, GIORDANO (25), etc.) Les différentes méthodes utilisées ont montré une diminution du débit cardiaque variant de 60 % pour STEWART à 10 % pour LARSEN. STEWART (58) invoque une action directe sur le cœur, sans modifications de la pression, qui baisse pour TAINTER (59), ainsi que pour RYTAND (52). Ceux-ci y voient une action périphérique de la digitale.

Pour Berseus (3), avec la méthode de Grollman et sa modification, celle de Nielsen, la seule variation importante est une baisse du pouls.

Débit cardiaque, pression artérielle, pression veineuse varient peu. La méthode des cathétérismes cardiaques a permis des études plus complètes, avec la mesure des pressions intra-cavitaires.

Mac Michael (43), Harvey (34), Bing (4), signalent pour le débit cardiaque une diminution constante, mais de faible intensité et d'apparition plus ou moins tardive. Avec l'ouabaïne, Ahmed (1) ne trouve que des changements à la limite des erreurs de mesures.

Une baisse minime de la pression auriculaire droite est associée dans tous les cas. Pour Mac Michael (43), cette manifestation précède la baisse du débit cardiaque.

Le pouls et la pression artérielle sont peu influencés, sauf pour Harvey (34); chez des sujets à gros cœur mais sans insuffisance, la pression artérielle augmente 20 minutes après digoxine et la fréquence et le débit du cœur diminuent ainsi que son travail.

Une baisse minime de la pression auriculaire droite est associée dans tous les cas. Pour Mac Michael (43), cette manifestation précède la baisse du débit cardiaque. Ce fut le début de sa conception de l'effet « veinomoteur » de la digitale, ultérieurement combattue par Cournand (11) pour qui « l'augmentation des résistances périphériques résulte, sans doute, d'une action directe du glucoside sur les fibres musculaires des artérioles ».

Il faut noter que rarement ces résistances ont été mesurées, et que la masse sanguine n'a presque jamais été envisagée. Enfin, les doses employées, relativement fortes, laissent un doute sur l'action vasculaire périphérique.

Dans l'étude du débit coronaire chez l'homme sain, Bing (4) a utilisé le strophantus K (0,65 mg.) ou le strophoside (0,50 mg.) injectés lentement.

Tandis que le débit cardiaque baisse nettement, le débit coronarien reste à peu près aux mêmes chiffres; les valeurs initiales élevées traduisent sans doute un équilibre circulatoire imparfait en début d'observation. La conception des auteurs est que le glucoside interviendrait comme « enzyme inhibant l'emploi des liaisons phosphatées par les fibrilles d'actomyosine ».

La quantité d'oxygène utilisée est la même, mais son rendement mécanique est diminué, d'où un affaiblissement du travail du cœur.

Cependant, d'autres auteurs ont mis en évidence, le rôle de la digitale dans la sensibilisation du myocarde à l'acétylcholine, au taux du calcium (Carbonescu) et à certains électrolytes et anions (Lutembacher), sans oublier l'action des glucosides sur les centres réflexes sino-carotidiens et aortiques, qui, par les voies centripètes, agissent sur les centres vagaux.

EFFETS HEMODYNAMIQUES DES DIGITALIQUES SUR LE CŒUR MALADE DE L'HOMME

Seuls les travaux acquis dans des conditions à peu près identiques seront retenus. Ils seront relatés, d'abord en ce qui concerne le débit cardiaque (ou l'index cardiaque et le débit systolique), le pouls, puis les pressions intra-cavitaires et les pressions artérielles périphériques, les résistances pulmonaires, artériolaires et périphériques, la masse sanguine et le temps circulatoire quand ces facteurs auront été précisés.

Sauf dans le cas de l'insuffisance cardiaque globale, une étude comparative valable des digitaliques entre eux n'a pas été possible, vu le petit nombre de publications consacrées à chacun d'eux.

A) Cardiopathies compensées sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

Les exemples de cette catégorie sont surtout extraits d'articles plus généraux. Les malades présentaient le plus souvent, soit une hypertension artérielle, soit une ischémie coronarienne, soit des lésions valvulaires, soit enfin une association de ces diverses manifestations.

Débit cardiaque : Ahmed (1), Bloomfield (6), Lagerlof (40) en signalent des variations toujours à la limite des erreurs

de mesures; cependant les sujets de LAGERLOF (40) présentaient un débit initial élevé montrant que l'équilibre circulatoire n'était sans doute pas atteint.

HARVEY (34) ne trouve aucune variation dans 6 cas, une légère diminution dans 5 cas et une augmentation dans un cas avec anémie associée. Il ne peut tirer de conclusion en rapport avec le genre de la cardiopathie. Dans des cas de sténoses mitrales, BLOOMFIELD (6) avec l'ouabaïne et GRAY (28) avec le lanatoside C ont souvent noté une augmentation légère qui persiste ou retombe au bout de deux heures; mais on discute le rôle du rétrécissement mitral dont l'hémodynamique propre peut masquer l'effet digitalique (ainsi dans un cas de GRAY (28) avec sténoses mitrale et aortique associées, le débit cardiaque diminue).

Pouls : il se ralentit mais de façon inconstante.

Pressions : la pression artérielle moyenne périphérique est augmentée de quelques centimètres de mercure. Certains auteurs, LAGERLOF (40) en particulier, ont pensé qu'une part d'anxiété et de fatigue durant un cathétérisme prolongé, pouvaient jouer un rôle dans quelques élévations plus marquées.

Les pressions auriculaire et ventriculaire droites diastoliques ainsi que les pressions de l'artère pulmonaire (mesurée par LAGERLOF, HARVEY, FERRER, GRAY) présentent une légère baisse de l'ordre de 2 mm. de mercure.

Résistances : elles ont été peu étudiées. LAGERLOF (40) constate une légère augmentation des résistances périphériques et pulmonaires au bout de 30 à 70 minutes; tandis que GRAY (28) (en accord avec l'augmentation de ses débits cardiaques) signale une baisse modérée; s'appuyant sur ces données, il préconise l'usage précoce du lanatoside C dans le rétrécissement mitral rhumatismal.

Masse sanguine : chez onze sujets de HARVEY (34) la valeur

moyenne de la masse sanguine étant normale, aucune variation n'a été signalée.

Il ressort de cette étude qu'étant donné le petit nombre de malades soumis à l'expérimentation, il n'a pas été possible de les classer suivant leurs réactions aux digitaliques. L'hypertension artérielle et l'ischémie coronarienne s'associent parfois à des lésions valvulaires diverses; le rôle de celles-ci est souvent le moyen utilisé par les auteurs pour expliquer certains de leurs résultats; de même, la présence d'une légère insuffisance cardiaque gauche peut aussi influencer les données.

On s'accorde donc, généralement, pour comparer les effets hémodynamiques des digitaliques à ceux observés sur le cœur sain [Bloomfield (6), Ahmed (1)]

B) **Dans l'insuffisance ventriculaire droite isolée.**

Les explorations par cathétérisme intracardiaque ont permis de confirmer l'entité nosologique de cette insuffisance que les cliniciens avaient décrite et précisée par l'étude de la pression veineuse périphérique (Villaret et Coll, cités par Cournand).

La première étude remonte à Mac Michael (43), dans laquelle, parmi vingt-quatre insuffisants cardiaques, il note deux « cœurs pulmonaires » à débit cardiaque et pression auriculaire droite élevés.

Par la suite, Howarth (37) étudie un groupe d'emphysémateux pulmonaires avec bronchite chronique, dont le débit cardiaque initial, légèrement au-dessus de la normale, augmente après digitalique, et un second groupe de scléreux et emphysémateux pulmonaires qui gardent, malgré une légère augmentation, un débit cardiaque réduit.

Cournand (11) et ses collaborateurs sont arrivés à la notion d'insuffisance ventriculaire droite à débit « élevé » dans les cas d'emphysème pulmonaire; et à débit « bas » dans les cas de sclérose pulmonaire, où la résistance vasculaire pulmonaire est plus marquée.

C'est donc l'étude après digitaliques qui a permis cette conception, à la suite des résultats divergents que les auteurs trouvaient chez les cœurs pulmonaires chroniques.

Débit cardiaque et pressions

Mac Michael (43), dans ses deux cas à débit initialement élevé avait noté une baisse de 2 litres/minute après digoxine.

Par contre, Howarth (37), dans son premier groupe, trouve une augmentation des débits à partir de valeurs moyennement élevées. Dans le second groupe de scléreux et emphysémateux, le débit cardiaque s'élève, surtout dans deux cas.

Dans un exemple de Harvey (33), il y a augmentation à partir d'un débit élevé, comme pour les cinq cas cités par Ferrer (22), où cependant le débit baissa quelques semaines après. Eichna (19) rapporte deux cas de cœur pulmonaire où le débit, étant de 5 litres/minute avant digoxine, s'élève de 16 % par la suite.

Les seuls résultats en accord avec ceux de Mac Michael sont ceux de Ahmed (1). Pour lui, l'effet serait différent selon le digitalique administré; chez six sujets à débit cardiaque élevé, il note une baisse après digoxine, et chez cinq sujets, une hausse après ouabaïne. Ces variations sont étudiées en fonction de la pression auriculaire droite exprimée en centimètres d'eau.

Ahmed (1) trouve alors une baisse de 15 % avec la digoxine et une augmentation de 13,7 % avec l'ouabaïne. Il note que l'on voit souvent avec celle-ci une baisse du débit sans modifi-

cation notable de la pression auriculaire droite. Jamais on ne trouve, avec la digoxine, une variation du débit cardiaque sans abaissement de la pression auriculaire droite qui est souvent la première modification hémodynamique. AHMED (1) ne précise pas davantage son opinion, si ce n'est pour dire qu'une conclusion ferme est impossible, et que les deux digitaliques donnent un effet final identique.

Les pressions ventriculaires droites, systoliques et diastoliques, sont toujours abaissées. L'absence de variation de la pression artérielle pulmonaire diastolique a été regardée comme un critère de pureté de l'insuffisance ventriculaire droite, avec ventricule gauche intact. (HARVEY.)

La pression systolique diminue le plus souvent; elle peut augmenter de façon transitoire, par suite de l'élévation du débit sanguin dans un réseau vasculaire pulmonaire scléreux (FERRER) (22).

La pression capillaire pulmonaire, peu étudiée, ne change pas; elle traduit des conditions normales au niveau de l'oreillette gauche. (LENÈGRE) (41).

Les pressions artérielles périphériques montrent peu de modifications sauf une légère élévation de la pression systolique. [AHMED (1), Mac MICHAEL (44), EICHNA (19).]

Enfin, les résistances totales et périphériques, les masses sanguines totales et plasmatiques ont été l'objet de peu de mesures; elles baissent après digoxine. [EICHNA (21), HARVEY (33).] En pratique, on accentuera cette décharge liquidienne par l'usage des diurétiques mercuriels.

C) **Dans l'insuffisance cardiaque gauche.**

HARVEY (33) a étudié 5 cas (4 hypertensions artérielles et 1 cardiopathie valvulaire rhumatismale); BORDEN (7) a examiné

18 sujets (dont 8 hypertensions artérielles, 8 insuffisances et sténoses aortiques rhumatismales, et 2 insuffisances aortiques syphilitiques); HARMANCI (32) 2 cas.

D'autres observations ont été identifiées dans des études plus générales (AHMED [1], BAYLISS [2], LENEGRE [41]).

Débit cardiaque et pressions artérielles.

Dans tous les cas, le débit cardiaque augmente de façon nette. Il en est ainsi pour BAYLISS (2) dans 6 exemples; pourtant, chez 10 sujets, les variations ont été peu marquées. L'explication en a été donnée par l'hypertension artérielle systolique et diastolique consécutive à de fortes doses de digitaliques, qui a augmenté le travail du cœur, laissant son débit inchangé. Bien plus, dans trois cas, le débit cardiaque a baissé; après injection rapide de digoxine, l'hypertension artérielle fut très forte pendant la durée de l'observation (passant de 154 à 190 mm. de mercure) et associée à une élévation de la pression ventriculaire droite (de 31 à 65 mm. de mercure). Un œdème pulmonaire est alors apparu par suite de l'installation d'une insuffisance ventriculaire gauche aiguë; l'hypertension gauche retentit sur la pression veineuse pulmonaire qui agit à son tour sur la pression ventriculaire droite systolique.

AHMED (1) a montré des réactions similaires avec l'ouabaïne dans la majorité des cas d'hypertension artérielle réagissant sur la pression veineuse. L'auteur réduisit alors les doses d'ouabaïne de 1 mgr. à 0,75 mgr. et les injecta lentement. Les hypertensions n'eurent plus lieu et le débit cardiaque augmenta. Ceci met bien en évidence le rôle nocif d'injection rapide intraveineuse de fortes doses de glucosides; si, pendant longtemps, la digitalisation fut formellement contre-indiquée chez les hypertendus, l'évolution thérapeutique montra que son emploi modéré était utile et sans danger.

Ainsi, HARVEY (33) et HARMANCI (32) ont signalé avec des injections lentes, une diminution légère de la pression artérielle moyenne et diastolique tandis que la pression systolique s'élève un peu et que le débit cardiaque augmente.

Pouls : il se ralentit sensiblement dans l'ensemble.

Pressions intra-cavitaires : Mac MICHAEL (43) avait trouvé une baisse de la pression auriculaire droite qui s'accompagnait d'une augmentation peu marquée du débit cardiaque. Dans un cas, la pression tomba de 18 à 6 cm. d'eau; dans un autre, elle s'abaissa de 12 à 0 mm. de mercure. Les pressions auriculaires droites initialement élevées traduisaient une légère insuffisance ventriculaire droite associée, d'où leur baisse observée après digitalique.

Pour HARVEY (33) la pression ventriculaire droite de fin de diastole (ou pression de remplissage) ne change pas, seule la pression ventriculaire systolique est abaissée.

Dans quatre cas de AHMED (1), la pression ventriculaire droite baisse après l'élévation du débit cardiaque. Avec l'ouabaïne, cette augmentation du débit se verrait dans la moitié des cas sans modification de la pression ventriculaire droite, tandis que celle-ci baisse toujours avec la digoxine, dont ce serait la première manifestation.

Mais l'étude des pressions artérielles pulmonaires systolique, moyenne, et diastolique est plus importante : initialement élevées, elles baissent toujours de façon importante, tant pour HARVEY (33) que pour HARMANCI (32) et BAYLISS (2) (sauf dans les cas où le débit cardiaque baisse par suite de l'hypertension déjà signalée). Pour BAYLISS (2), comme pour BLOOMFIELD (5) et LAGERLOF (40), cette hypertension pulmonaire est le résultat d'une pression veineuse élevée derrière un ventricule gauche défaillant.

C'est ce qui est confirmé par l'étude de la pression capil-

laire pulmonaire (traduction valable de celle de l'oreillette gauche) qui, jusqu'à présent a été peu étudiée après glucosides. Selon LENEGRE (41), elle s'abaisse d'une façon d'autant plus nette qu'elle est initialement plus forte.

Résistances périphériques : elles diminuent modérément pour HARVEY (33) et pour HARMANCI (32), avec maintien de la pression artérielle systolique à son niveau, ou élévation minime. Dans quelques exemples d'augmentation des résistances correspondaient un débit cardiaque diminué et une hypertension artérielle marquée.

Masse sanguine : ses variations sont modérées, les valeurs initiales étant très légèrement accrues. (HARVEY [33] et BORDEN [7]). Mais peu d'auteurs se sont intéressés à leurs mesures.

D) **Dans l'insuffisance cardiaque globale.**

L'étude hémodynamique de l'insuffisance cardiaque globale a été l'objet de nombreux travaux, dont certains portent sur une cinquantaine de cas.

Les variations de chaque facteur hémodynamique ont été étudiées d'une façon générale et selon le type de la cardiopathie en cause.

Peu de publications envisagent le degré de gravité de l'insuffisance. Mais les séries d'études après digitalisation sont plus restreintes, et si l'étiologie de l'atteinte primitive est souvent mentionnée, il est actuellement impossible de dégager des relations précises entre l'action des glucosides et les différentes cardiopathies dans lesquelles ils ont été administrés.

Trois digitaliques ont été principalement employés, à des doses citées précédemment : la Digoxine, le Lanatoside C, l'Ouabaïne. Nous ne mentionnerons la Digitaline (BERSEUS [3],

Lenegre [41]) que pour noter la similitude des résultats qualitatifs.

De l'étude détaillée des expérimentations se dégage la notion d'une concordance remarquable dans les effets observés.

Le débit cardiaque augmente de façon marquée, de même que l'index cardiaque et le débit systolique.

Le pouls se ralentit.

La pression auriculaire moyenne droite et la pression de fin de diastole du ventricule droit (pression de remplissage) diminuent. La pression artérielle pulmonaire systolique augmente légèrement, par suite d'un flux sanguin accru. La moyenne et la diastolique baissent un peu. La pression capillaire pulmonaire diminue.

Les résistances périphériques et pulmonaires s'abaissent, ainsi que la masse sanguine et le temps circulatoire.

A travers ces résultats d'ensemble, précisons l'étude de chaque facteur hémodynamique.

Débit cardiaque : après injection de digoxine, il augmente de 24 % pour Mac Michael (46), de 32 % pour Ferrer (22), de 49 % pour Eichna (19); pour Ahmed (1) le pourcentage obtenu est un peu inférieur à celui noté avec l'ouabaïne qui est de 25 %, tandis que Bloomfield (5) trouve 53 % également avec l'ouabaïne; avec le lanatoside C, Stead (56) trouve une augmentation de 29 %, et Lagerlof (40) de 36 %. Enfin, Berseus (3), par la méthode de Grollman, note une élévation de 34 % avec la digitaline.

Ces taux montrent des variations importantes pour un même glucoside; une des causes en est le degré de gravité très varié des cas étudiés. Il serait donc imprudent de vouloir établir une classification des digitaliques selon leur action quantitative sur le débit cardiaque.

Cependant, les auteurs s'accordent à reconnaître que l'ouabaïne détermine des effets plus rapides que la digoxine ou le lanatoside C (Ahmed) (1). Ainsi, pour l'ouabaïne, les manifestations commencent 10 à 15 minutes après l'injection, avec un maximum à 30 minutes (Ahmed); pour la digoxine, le début se place 20 à 30 minutes après, avec un maximum à 45 minutes (Ahmed) (1). Pour Lagerlof (40), l'action maxima du lanatoside C se situe 30 à 40 minutes après l'administration; pour lui, certaines manifestations transitoires observées avant ce délai seraient dues à la rapidité plus ou moins grande de l'injection intraveineuse.

Pouls : il se ralentit dans tous les cas, surtout en présence d'une fibrillation auriculaire. Avec l'ouabaïne, l'effet bradycardique est moins important.

Pressions intracavitaires et artérielles périphériques : la pression moyenne auriculaire droite a toujours montré une chute qui la rapproche de ses valeurs normales. Pour Mac Michael (43) et Stead (56), cette action serait la première manifestation du digitalique, précédant l'augmentation du débit cardiaque; nous verrons au chapitre de l'interprétation des résultats la polémique dont ce fait a été l'objet, de nombreux auteurs, Ahmed (1), Bayliss (2), Bloomfield (5), Harvey (33) ayant prouvé que le débit peut augmenter avant toute baisse de la pression auriculaire droite, et dans certains cas, ne pas être accompagné de modifications de celle-ci.

Les pressions ventriculaires droites moyenne et diastolique s'abaissent, tandis que la systolique, inchangée pour certains, augmente souvent un peu par suite d'un flux sanguin accru (Lagerlof [40], Bloomfield [5]) ou lorsque la masse sanguine n'a pas encore diminué.

Nous n'avons rencontré que peu de mesures de la pression capillaire pulmonaire, reflet des pressions des veines pulmonaires et de l'oreillette gauche; elle baisse par suite de l'amé-

lioration hémodynamique dans le ventricule gauche (Lenegré [41]).

Les pressions artérielles périphériques présentent des élévations variées, plus marquées sur la pression systolique, en particulier avec l'ouabaïne (Ahmed [11]). Bayliss (2) a souligné les dangers hypertensifs de l'action rapide d'une forte dose d'ouabaïne (comme dans l'insuffisance ventriculaire gauche).

Résistances vasculaires : elles ont été rarement mesurées. Stead (56) note une baisse constante de la résistance périphérique après lanatoside C; avec le même glucoside, Lagerlof (40) constate une baisse légère des résistances pulmonaires et périphériques, persistant au bout de 80 minutes d'observations (il signale une petite élévation transitoire 12 minutes après l'injection). Enfin Eichna (19) trouve une baisse de 22 % pour la résistance artériolaire, et de 32 % pour la résistance totale après digoxine.

Masse sanguine : les masses sanguines, toujours très augmentées en période de décompensation, sont abaissées, mais restent cependant au-dessus de leurs valeurs normales. Eichna (19) montre que cette soustraction liquidienne, peu importante pendant la durée d'un cathétérisme, se poursuit pour atteindre 22 % en période de recompensation.

Précisons que rares sont les publications où les mesures des masses sanguines après digitalisation ont été envisagées.

Enfin, le temps circulatoire est abaissé.

E) **Dans la recompensation.**

Rares sont les articles qui lui sont consacrés. Dans ceux de Ferrer (cités par Cournand) et d'Eichna (19) l'étude est faite avant, pendant et après une digitalisation prolongée conduisant à la recompensation.

Les auteurs montrent que le débit cardiaque, s'élevant au moment de l'injection de glucoside, redescend légèrement après mais reste à un taux supérieur à celui de la défaillance. Par contre, le débit systolique continue à augmenter, traduisant un rendement plus efficace du cœur.

Le pouls continue à se régulariser, accentuant l'amélioration du débit systolique pour un débit cardiaque légèrement abaissé.

La pression de fin de diastole du ventricule droit encore élevée revient à la normale, présentant pour EICHNA (19) une baisse moyenne de 68 %. Les pressions artérielles pulmonaires restent encore augmentées malgré une chute de 40 %, la pression diastolique étant la moins diminuée.

Les pressions artérielles périphériques présentent peu de variations.

Les résistances périphériques diminuent de façon nette, mais pour EICHNA un facteur se surajouterait à une dilatation habituelle des capillaires aussitôt après digitalique.

La masse sanguine reste au-dessus de la normale; pour FERRER la baisse porte plus sur le volume globulaire : la polyglobulie de l'insuffisance n'aurait pas eu le temps de se réduire.

La recompensation ne signifie donc pas le retour de tous les facteurs à la normale; certains d'entre eux demeurent perturbés.

F. — **Interprétations des résultats.**

Nous avons exposé les effets hémodynamiques des digitaliques. Il nous reste à montrer comment les auteurs ont conçu les mécanismes qui conduisaient à ces résultats.

Les divers digitaliques, nous l'avons vu, présentent entre eux peu de différences quant à leur action finale. Nous consa-

crerons donc volontiers ce chapitre à leur action en général; il ne paraît pas raisonnable de concevoir pour un glucoside une action spécifique, particulière, selon l'insuffisance où il est administré.

La première théorie fondée sur l'hémodynamique est celle de Mac Michael. Dans ses constatations initiales, il avait été frappé par la constance de la chute de la pression auriculaire droite qui précédait toujours les modifications du débit cardiaque. Il y vit l'action primitive de la digoxine et élabora la conception « veino-dilatatrice », conformément à la loi de Starling : le débit cardiaque augmente en fonction de la pression veineuse de retour jusqu'à une limite maxima, critique, au-delà de laquelle le débit baisse si la pression veineuse continue à croître. Cette deuxième phase traduit la défaillance du cœur.

Mac Michael confirma cette notion par l'étude des effets de la saignée sur le cœur insuffisant; une soustraction sanguine provoque une baisse de la pression auriculaire droite que l'auteur considérait comme étant la pression de remplissage du ventricule droit. Les fibres myocardiques distendues se contractant sur un volume sanguin plus faible rentreraient alors dans les conditions de meilleure efficacité amenant une augmentation du débit et du travail cardiaques.

De même, par une méthode personnelle de compression par manchettes pneumatiques à la racine des cuisses, Mac Michael provoque un engorgement veineux en amont; en aval, la pression veineuse auriculaire droite diminue et le débit cardiaque augmente. Cette hypotension veineuse mécanique est assimilée par Mac Michael à une vasodilatation veineuse.

Inversement sur le sujet sain, les phénomènes correspondent à la première partie ascendante de la courbe de Starling : une baisse de la pression veineuse provoque une chute du débit cardiaque; c'est ce que confirment la saignée, la compression mécanique et l'injection d'un digitalique.

Dans l'insuffisance ventriculaire droite à débit élevé, les pressions « veineuses centrales » sont pour Mac Michael d'ordre compensateur, afin de maintenir un débit cardiaque suffisant chez des sujets qui sont dans des conditions d'hématose comparables à celles d'une anémie.

Les glucosides, abaissant les pressions auriculaire, ventriculaire droites et artérielle pulmonaire compensatrice, sont néfastes.

Dans les cas où le débit cardiaque est réduit, la baisse de la pression veineuse diminue la pression de remplissage, le volume résiduel systolique du ventricule droit et augmente le débit du cœur droit.

Ces conditions sont celles de l'insuffisance cardiaque où le débit cardiaque est très abaissé; la diminution des pressions « veineuses centrales » retentit sur la pression des veines pulmonaires, de l'oreillette et du ventricule gauche. L'amélioration en amont amène l'amélioration en aval; l'hétérodynamie des ventricules tendant à se supprimer elle-même, le ventricule gauche accroît alors son débit pour le rendre égal au débit amélioré du ventricule droit.

Dans l'insuffisance ventriculaire gauche pure, Mac Michael considérait que l'augmentation du débit cardiaque après digitalique était inconstante. Il avait montré cependant que la baisse de la pression auriculaire droite améliorait la pression veineuse pulmonaire, les pressions auriculaire et ventriculaire gauches; le volume résiduel systolique diminuait tandis que les débits cardiaque et systolique s'élevaient. Dans ce cas, la veinodilatation jouait peu sur les veines pulmonaires dont l'extensibilité minime ne pouvait provoquer de grands changements de calibre.

Mac Michael revint ultérieurement sur son interprétation. Ses exemples d'insuffisance ventriculaire gauche présentaient un léger degré d'insuffisance droite associée, comme nous

l'avons vu précédemment. L'auteur expliqua alors que « la digoxine agissait sur le ventricule défaillant pendant quelques battements cardiaques seulement, jusqu'à ce que la chute de la pression veineuse pulmonaire ait permis le rétablissement de l'isodynamie des deux ventricules.

Il admettait donc une action directe de la digoxine sur le ventricule gauche défaillant, opposée à une action veino-dilatatrice abaissant le débit cardiaque sur le cœur sain. Ce mécanisme différentiel marquait pour Mac Michael l'abandon de sa théorie.

Cournand (11), Bloomfield (5), Harvey (46), Ferrer (22), Stead (56), Lagerlof (40), ont combattu vivement cette théorie au profit d'une action spécifique, stimulante, sur le myocarde.

— Ils ont montré qu'aucune relation directe n'existe entre la pression auriculaire droite et le débit cardiaque; celui-ci augmente parfois avant toute baisse de la pression, parfois après, enfin, dans certains cas, sans modification significative de la pression veineuse.

— Bayliss (2) a noté que le travail du cœur est plus grand après digoxine qu'après saignée ou compression mécanique.

— La vasodilatation veineuse provoque une augmentation minime de capacité, surtout dans les cas où la masse sanguine est importante et où existe un certain degré d'œdème.

— On conçoit difficilement que l'élévation de la pression « veineuse centrale » soit d'ordre compensateur, afin de maintenir un débit cardiaque élevé alors que le ventricule est en décompensation.

— Enfin il a été montré que la pression auriculaire droite ne représente pas la pression de remplissage du ventricule droit; celle-ci est mesurée par la pression de fin de diastole ventriculaire, d'où certaines erreurs d'appréciation de Mac Michael.

Contrairement à lui, COURNAND et d'autres chercheurs ont trouvé dans l'insuffisance droite à débit élevé, une augmentation du débit cardiaque après digitalisation. La pression de remplissage ventriculaire baisse et, si la pression artérielle pulmonaire systolique peut s'élever, c'est par suite d'un flux sanguin plus abondant. Cette hypertension pourrait-elle limiter l'action stimulante du glucoside ? COURNAND ne le pense pas et invoque dans les cas douteux, soit des erreurs de techniques, soit des degrés de gravité différents et des catégories variées de malades.

COURNAND (11) se rattache donc à une théorie uniciste de l'action des digitaliques sur les fibres musculaires altérées des deux ventricules. Cette action stimulante permet d'expliquer tous les phénomènes : l'énergie contractile et le débit systolique augmentent au profit du volume résiduel systolique : la baisse des pressions de remplissage du ventricule et de l'oreillette gauches améliore l'engorgement veineux pulmonaire, ce qui favorise une meilleure évacuation du ventricule droit; celui-ci se contractant mieux, diminue son volume résiduel systolique et élève son débit.

L'action myocardique est indépendante du rythme cardiaque dont les variations inconstantes ne peuvent expliquer les résultats obtenus.

COURNAND insiste sur l'importance de la masse sanguine; si elle n'est pas modifiée, le débit cardiaque peut diminuer malgré un travail meilleur.

Enfin, le rôle des résistances périphériques, pulmonaires, totales, et segmentaires, pose des problèmes non résolus.

Pour COURNAND, ce rôle est rattaché aux modifications de la pression artérielle périphérique, dont les variations après digitalisation sont sans rapport avec celles du débit cardiaque; il faut donc « postuler que par suite de l'augmentation du débit systolique, des réflexes sino-carotidiens et aortiques ont provoqué une vasodilatation relative des artérioles de la grande cir-

culation. La résistance périphérique est alors diminuée et la pression artérielle mesurée n'est que la résultante entre la pression déterminée par le débit cardiaque et la résistance périphérique abaissée de façon réflexe. Mais le rôle des variations de la masse sanguine est souvent négligé.

Pour HARVEY (33), FERRER (22), LAGERLOF (40), les modifications des résistances sont modérées et ne peuvent être considérées comme le lieu primitif d'action du glucoside; pour eux l'action sur le myocarde est seule en cause.

Pourtant, l'étude comparative de AHMED (1) semble montrer des nuances d'actions entre l'ouabaïne et la digoxine. En accord avec BLOOMFIELD (5), il note qu'après l'ouabaïne le débit cardiaque peut augmenter sans variations de la pression veineuse; les élévations des pressions artérielles périphériques sont au premier plan (et parfois dangereuses). L'action directe de la digoxine est moins facile à démontrer; la pression veineuse baisse toujours en premier, suivie d'un léger changement du débit cardiaque.

Pour AHMED (1) il semble que la digoxine présente une action périphérique plus marquée que celle de l'ouabaïne; celle-ci, par contre, aurait, en dehors de tout réflexe, une action tonicardiaque plus accentuée.

COURNAND n'accepte pas ces différences d'actions pour des produits si proches l'un de l'autre du point de vue pharmacodynamique.

D'ailleurs, AHMED ne prend pas fermement position en ce qui concerne l'action périphérique des digitaliques. EICHNA (19) non plus : signalant lui aussi une baisse des résistances périphériques, il note que celles-ci continuent à diminuer pendant la recompensation et que, si une action directe du glucoside semble exister, un autre facteur vient le compléter.

Le problème n'est pas résolu; COURNAND l'a bien précisé.

Les effets hémodynamiques sont les résultats d'une équation à quatre inconnues : le cœur, la pression artérielle, la masse sanguine et les résistances vasculaires. On trouve peu d'études où ces facteurs ont tous été envisagés.

Cependant, à l'examen des résultats, il semble qu'en ce qui concerne la digoxine, une vasodilatation artériolaire d'origine vagale soit possible, en plus de l'action cardiotonique qui est bien prouvée et qui semble plus marquée pour l'ouabaïne.

LES EFFETS HEMODYNAMIQUES DES DIGITALIQUES SUR LES DEBITS REGIONAUX

Seuls le débit coronarien et le débit rénal seront envisagés; les autres débits (cérébral, hépatique, cutané en particulier) n'ont pas été l'objet d'observations suffisantes concernant leurs réactions aux glucosides cardiotoniques.

Débit coronarien.

Dans une étude de 5 sujets en insuffisance cardiaque avec sclérose coronarienne ou lésions valvulaires, BING (4) signale après injection de strophoside (0,5 mgr.) une élévation du débit cardiaque initialement bas (de 3,79 à 5,50 litres/minute). Ceci confirme les résultats vus précédemment. Cependant, le débit coronaire reste aux mêmes valeurs (80,2 à 87,3 cc.); la valeur élevée initiale rendant compte de la défaillance et de l'hypertrophie pondérale du ventricule. En effet, le cœur de ces sujets apparaissait augmenté de volume à la radiographie. Pour BING, cela s'inscrirait contre le postulat de STARLING, pour lequel l'énergie libérée par les fibres myocardiques serait proportionnelle au volume diastolique ventriculaire, pour une consommation d'oxygène égale. Mais, à vrai dire, l'élargissement apparent du ventricule ne traduit pas la capacité de ce ventricule dont la paroi est très hypertrophiée.

Le calcul de la résistance coronaire montre, par la cons-

tance de sa valeur, que le digitalique n'a pas d'action sur les vaisseaux coronaires.

Enfin, la consommation d'oxygène restant la même, le travail du cœur s'élève à partir de valeurs basses habituelles en période d'insuffisance.

Le calcul du rendement du ventricule gauche montre une élévation proportionnelle à celle de son travail. Pour les auteurs, le digitalique aiderait une meilleure conversion de l'équivalent énergétique d'oxygène en travail effectif. Donc, pour une même consommation d'oxygène, le travail cardiaque est accru.

Débit rénal.

Après digitalisation, ou en période de recompensation, le flux plasmatique rénal et le taux de filtration glomérulaire s'élèvent; le premier plus que le second qui, pour HELLER (36), peut rester sans grande variation. Il n'y a jamais retour aux valeurs normales; les valeurs finales ont été considérées par certains comme un facteur pronostique de l'insuffisance cardiaque.

Dans les cas d'insuffisance ventriculaire droite, MAXWELL (*47 bis*) signale une pression veineuse rénale doublée et des résistances afférentes, efférentes et totales augmentées; elles baissent à la recompensation. Cela traduirait un spasme des artères afférentes et efférentes, alors que les valeurs de la pression veineuse ne peuvent expliquer un tel degré d'ischémie rénale.

EICHNA (19) signale également une résistance vasculaire rénale augmentée, qui baisse après digoxine et continue à baisser pendant la recompensation; il précise que cette chute est localisée dans le segment de la veine rénale. Pour certains, enfin, le spasme observé serait dû à la formation d'une substance voisine de l'hypertensinogène.

Débit rénal, ou flux plasmatique rénal.

L'unanimité est faite pour reconnaître que dans l'insuffisance cardiaque, les modifications du débit rénal ne sont pas proportionnelles à celles du débit cardiaque, car des phénomenes réflexes et la pression veineuse rénale auraient une action locale. Le flux plasmatique rénal baisse plus que le taux de filtration glomérulaire, et la fraction de filtration, qui est le rapport des deux, augmente.

Eau et Electrolytes.

Après digitalisation, la diurèse est importante et se maintient dans la recompensation. Pour les auteurs, l'excrétion des électrolytes est augmentée (le sodium 4 fois plus, le potassium 2 fois plus, les chlorures 5 fois plus) Eichna (19). Cependant, Farber (21) a noté que chez des sujets sans œdèmes, la digoxine a provoqué un léger accroissement de l'élimination du sodium, mais moins que chez de grands insuffisants cardiaques. Il pense que son excrétion n'est liée exclusivement ni à l'hémodynamique rénale, ni au débit cardiaque, ni à la pression veineuse. La digoxine agirait en vertu d'un effet sur les cellules tubulaires rénales, et accessoirement d'une fonction cardiaque améliorée, augmentant le taux de filtration glomérulaire puis la diurèse.

Pour Eichna (19) on ne peut affirmer que les modifications hémodynamiques cardiaque ou rénale influent de façon directe et proportionnelle sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes. Dans certains cas, leurs augmentations correspondraient à un flux plasmatique rénal sans changement, de même, elles sont sans relation avec les valeurs finales du débit cardiaque et du filtrat glomérulaire, qui reste toujours perturbé. Une doute persiste cependant, car les ingesta en eau et sels n'avaient pas été mesurés.

CONCLUSIONS

Les différentes études sur les manifestations hémodynamiques des digitaliques n'ont suscité que peu de travaux d'ensemble; c'est pourquoi il nous a paru utile de faire une mise au point des notions acquises sur ce sujet.

Nous avons essayé, après un rappel des notions hémodynamiques puis des propriétés pharmacodynamiques des glucosides cardiaques, de montrer quels sont les résultats qui se dégagent des différentes recherches.

— Sur le cœur sain, l'action des digitaliques est néfaste, comme le montre la baisse habituelle du débit cardiaque.

— Dans les cardiopathies compensées, les résultats sont peu concluants. Les effets observés ressemblent dans leur ensemble à ceux obtenus sur le cœur sain. Des études ultérieures bien systématisées montreront sans doute que dans des cas précis, leur rôle peut être efficace, ainsi que le pense GRAY en ce qui concerne le rétrécissement mitral rhumatismal.

— Dans l'insuffisance ventriculaire droite à débit élevé, le débit cardiaque augmente le plus souvent; la pression veineuse périphérique, la pression auriculaire droite, la pression de fin de diastole ventriculaire droite diminuent. La masse sanguine présente une légère baisse; on l'accentuera par l'emploi des diurétiques mercuriels.

— Dans l'insuffisance ventriculaire gauche pure, le débit cardiaque s'élève; les pressions artérielles et capillaires pulmo-

naires baissent, traduisant la diminution des pressions du ventricule gauche.

— Dans l'insuffisance cardiaque globale, le debit augmente, les pressions veineuses periphériques, auriculaires, ventriculaires et les pressions artérielle et capillaire pulmonaires baissent vers les valeurs normales. Leurs diminutions indiquent un meilleur travail des deux ventricules.

Ainsi, selon LENEGRE (41), « le digitalique exerce électivement ses effets hémodynamiques sur le côté du cœur en état d'insuffisance, soulageant les hypertensions du côté atteint pour les insuffisances isolées, et des deux côtés pour l'insuffisance globale ».

En ce qui concerne le mode d'action des digitaliques, l'unanimite n'est pas realisée. La théorie tonicardiaque a remplacé la théorie veino-dilatatrice de Mac MICHAEL. Mais il semble que leur action soit moins exclusive, comme le montrent de légères nuances d'actions entre certains glucosides; pourtant, aucun auteur n'a pris position et il ne nous appartient pas de le faire. En particulier, le rôle vagal ou l'action directe sur les résistances vasculaires restent à préciser.

Les seules différences montrées entre leurs effets, sont celles de la rapidité et de la durée de leurs manifestations; celles-ci sont plus précoces mais plus brèves avec l'ouabaïne qu'avec la digoxine, et plus encore qu'avec le lanatoside C et la digitaline. Il reste à confirmer l'impression qui se dégage d'une action tonicardiaque plus importante pour les strophantiques que pour les digitaliques proprement dits.

Cependant, certaines critiques s'imposent :

La moindre erreur technique peut perturber de façon considérable les résultats, rendant toute conclusion impossible.

L'administration intraveineuse ou par cathéter de fortes

doses de digitaliques constitue une condition inhabituelle mal compensée par la lenteur d'injection.

La durée d'observation ne dépassant pas deux heures laisse ignorer les effets tardifs.

Enfin, le manque d'homogénéité des résultats vient de ce qu'aucun travail n'a été réalisé par une même équipe; d'une part, avec les divers digitaliques, dans toutes les catégories d'insuffisances; d'autre part, avec l'étude complète de tous les facteurs hémodynamiques y compris ceux des circulations régionales; pour celles-ci (en particulier pour la circulation rénale), on ignore le rôle précis de leur participation primitive ou secondaire aux effets globaux des digitaliques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU : *Pour le Doyen.*
L'Assesseur,
R. SIGALAS

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
BROUSTET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 5 Juillet 1954.
Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

1. Ahmed (S.), Bayliss (R.-I.-S.), Briscoe (W.-A.) et Mac Michael (J.). — The action of Ouabaïn (G. Strophanthin) on the circulation in man and a comparison with Digoxin. *Clin. Science*, 1950, 9, 1, 1.

2. Bayliss (R.-I.-S.), Etheridge (M.-J.), Hyman (A.-L.), Kelly (H.-G)., Mac Michael (J.) et Reid (E.-A.-S.). — The effect of Digoxin on the right ventricular pressure in hypertensive and ischaemic heart failure. *Brit. Heart. J.*, 1950, 12, 317.

3. Berseus (S.). — The influence of heart glucosides, Theophylline and analeptics on the cardiac output in congestive heart failure; with remarks on the Acetylene method for the determination of the arterio-venous oxygen difference. *Acta. Med. Scand.*, suppl. CXLV, 1943.

4. Bing, Maraist, Dammann, Draper, Heimbecker, Daley, Calazel. — Effect of strophantus on coronary blood flow and cardiac oxygene consumption of normal and failing human heart. *Circulation*, 1950, 2, 513.

5. Bloomfield (R.-A.), Rapoport (B.), Bilnor (J.-P.), Long (W.-K.), Mebane (J.-G.), et Ellis (L.-B.). — The effects of the cardiac glucosides upon the dynamics of the circulation in congestive heart failure. I. Ouabaïn. *J. Clin. Invest.*, 1948, 27, 588.

6. Bloomfield (R.-A.), Rapoport (B.), Milnor (J.-P.), Long (W.-K.), Mebane (J.-G.), et Ellis (L.-B.). — Studies in mitral stenosis. III. The effects of Ouabaïn on the circulation in patients with pulmonary disability. *Arch. Int. Med.*, 1952, 89, 970.

7. Borden (C.-W.), Ebert (R.-V.), Wilson (R.-H.) et Wells (H.-S.). — Studies of the pulmonary circulation. II. The circulation time from the pulmonary artery to the femoral artery and the quantity of blood in the lungs in patients with mitral stenosis and in patients with left ventricular failure. *J. Clin. Invest.*, 1949, 28, 1.138.

8. Burwell (C.-S.), Neighbors (de W.), Regen (E.-M.). — The effect of digitalis on the output of the heart in normal men. *J. Clin. Invest.*, 1927, 5, 125.

9. Chavez (I.). — Comparative value of Digitalis and of Ouabaïn in the treatment of heart failure. *Arch. Int. Med.*, 1943, 72, 2, 168.

10. Cotti (L.), Bianchi (C.) et Baraldi (W.). — Studio degli effeti emodinamici del glucoside C della digitalis lanata. (Digilanid C). *Gi. Clin. Med.*, 1943, 17, 1.321.

11. Cournand (A.), Lequime (J.), Regniers (P.). — L'insuffisance cardiaque chronique. (Masson et Cie édit.), Paris, 1952, 1 vol.

12. Davies (C.-E.). — The effect of treatment on the renal circulation in heart failure. *Lancet*, déc. 1951, 261, 6.693.

13. Davison (P.) et Gaddie (R.). — The influence of intravenous digoxin on renal function in congestive cardiac failure. *Quart. J. Med.*, 1951, 20, 80, 389.

14. Earle (D.-P. Jr), Farber (S.-J.), Alexander (J.-B.) et Eichna (L.-W.). — Effect of treatment on renal functions and electrolyte excretion in congestive heart failure. *J. Clin. Inv.*, 1949, 28, 778.

15. Eddleman (E.-E. Jr), Willis (K.), Greve (M.-J.), et Heyer (H.-E.). — The effect of digitoxin on the apparent stroke volume, posterior-anterior cardiac diameter and cardiac cycle in normal subjects as studies by the electrokymograph. *Am. Heart. J.*, 1951, 41, 2, 161.

16. Eichna (L.-W.), Taube (H.), de Graff (A.-C.). — Serial determinations of cardiac output (Ballistocardiogram) and electrocardiogram in normal man after the intravenous administration of purified cardiac glucosides. *J. Pharmacol*, 1943, 78, 22.

17. Eichna (L.-W.) et Taube (H.). — The effect intravenous administered Digoxin and Ouabaïn on the systemic pressure of patients with congestive heart failure. *Am. Heart. J.*, 1944, 27, 641.

18. Eichna, Farber, Berger, Earle, Rader, Pellegrino. — The interrelationships of the cardio-vascular, renal and electrolyte effects of intravenous digoxin in congestive heart failure. *J. Clin. Invest.*, 1951, 30, 1.250.

19. Eichna (L.-W.), Farber (S.-J.), Berger (A.-R.), Earle (D.-P.), Rader (B.), Pellegrino (R.). — Cardiovascular dynamics, blood volumes, renal functions and electrolyte excretions in the same patients during congestive heart failure and after recovery of cardiac compensation. *Circulation*, 1953, 7, 674.

20. Erickson (E.-W.) et Fahr (G.). — The effect of Lanatoside C upon the physiologic state of organically diseased hearts before symptoms and signs of heart failure appear. *Am. Heart. J.*, 1945, 29, 348.

21. Farber (S.-J.), Alexander (J.-D.), Pellegrino (E.-D.), Earle (D.-P.). — The effect of intravenously administered digoxin on water and electrolyte excretion and on renal functions. *Circulation*, 1951, 4, 2, 378.

22. Ferrer (I.), Harvey, Cathcart, Webster, Richards, Coubnand. — Some effects of Digoxin upon the heart and circulation in man. Digoxin in cor pulmonale. *Circulation*, 1950, 1, 161.

23. Ferrer, Harvey, Cathcart, Cournand, Richards. — Hemodynamics studies in rheumatic heart disease. *Circulation*, 1952, 6, 688.

24. Galinier (F.). — Le débit rénal chez les cardiaques. Thèse médicale, Toulouse 1952.

25. Giordano et Vigliani. — Action immédiate de la digitale sur l'hémodynamique. *Minerva Méd.*, 1934, 25, 2, 50.

26. Gold (H.) and Cattell (Mc K.). — Mechanism of Digitalis action in abolishing heart failure. *Arch. Int. Med.*, 1940, 65, 263.

27. Grassmann (W.) et Herzog (F.). — Die Wirkung von Digitalis (Strophathin) auf das Minuten und Schlagvolumen des Herzkranken. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1931, 163, 97.

28. Gray (F.-D.) and Gray (F.-G.). — The effect of lanatoside C on the circulatory and ventriculatory changes of chronic rheumatic heart disease with mitral stenosis. *Am. Heart. J.*, 1954, 47, 2, 282.

29. Gremels (H.). — Ueber den Einfluss von Digitalis Glykosiden auf die energetischen vorgange am Saugetierherzen. *Arch. f. exper. Path.*, 1937, 186, 625.

30. Greve (M.-J.) et all. — The effect of digitoxine on sodium excretion, creatinine clearance and apparent cardiac output. *Circulation*, 1951, 3, 3, 405.

31. Handley (C.-A.) and Telford (J.). — The effects of Digitalis on

the fluid distribution of the body. *J. Pharmacol. et exper. Ther.*, 1947, 89, 97.

32. Härmanci (N.), Oczan (R.), Bassipähi (M.) et Parla (N.). — The mechanisms of digitalis (Cedilanid) action on the human heart. *Istanbul. Contribution to Clin. Science*, 1951, 1, 67.

33. Harvey (R.), Ferrer (I.), Cathcart (R.-T.), Richards (D.-W. Jr), Cournand (A.). — Some effects of digoxin upon the heart and circulation in man. Digoxin in left ventricular failure. *Am. J. Med.*, 1949, 7, 439.

34. Harvey (R.), Ferrer (I.), Cathcart (R.-T.), Alexander (J.-K.). — Some effects of digoxin on the heart and circulation in man. Digoxin in enlarged hearts not in clinical congestive failure. *Circulation*, 1951, 4, 2, 366.

35. Harvey (R.) and all. — Influence of chronic pulmonary disease on the heart and circulation. *Am. J. Med.*, 1951, 10, 6, 719.

36. Heller (B.-I.), and Jacobson (W.-E.). — Renal hemodynamics in heart disease. *Am. Heart. J.*, 1950, 39, 188.

37. Howarth (S.), Mac Michael (J.) and Sharpey-Schafer (E.-P.). — Effects of oxygen, venesection and digitalis in chronic heart failure from disease of the lungs. *Clin. Science*, 1947, 6, 187.

38. Kelly (H.-G.) and Bayliss (R.-I.-S.). — Influence of heart rate on cardiac output studies with digoxin and atropine. *Lancet*, 1949, 2, 1.071.

39. La Due (J.-S.) and Fahr (R.). — Effect of intravenous administration of Lanatoside C upon output, diastolic volume and mechanical efficiency of failing human heart. *Am. Heart. J.*, 1943, 25, 344.

40. Lägerlof (H.) et Werko (L.). — Studies on the circulation in

man. The effect of Cedilanid (Lanatoside C) on cardiac output and blood pressure in the pulmonary circulation in patients with compensated and decompensated heart disease. *Acta Cardiolog.*, 1949, 4, 1.

41. Lenegre (J.), Maurice (P.), Coblentz (B.), Lima (E.). — Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par la digitaline et les diurétiques mercuriels. *Thérapie*, 1953, 8, 2, 113.

42. Loubatieres (A.). — Mécanisme d'action des substances digitaliques sur le métabolisme du cœur défaillant. *Thérapie*, 1953, 8, 2, 151.

43. Mac Michael (J.) and Sharpey-Schafer (E.-P.). — The action of intravenous Digoxin in man. *Quart. J. Med.*, 1944, 13, 52, 123.

44. Mac Michael (J.). — Pharmacology of the failing human heart. *A Monograph. Ch. C. Thomas Publish.* Springfield, 1950.

47. Mac Michael (J.). — Dynamics of heart failure. *Brit. Med. J.*, 1952, 4.783, 525.

47 *bis*. Maxwell (M.-H.), Breed (E.-S.), Schwartz (I.-L.). — Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *J. Clin. Investig.*, 1950, 29, 3, 342.

48. Moe (G.-K.) et Visscher (M.-B.). — Studies on the native glucosides of digitalis lanata with particular reference to their effects upon cardiac efficiency and their toxicity. *J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, 1938, 64, 65.

49. Movitt (E.-R.). — Digitalis and other cardiotonic drugs. *Oxford Univ. Press, New-York*, 1949, 105.

50. Ringer (M.) and Altschule (M.). — Studies on circulation cardiac output in diseases of heart, and under influence of digitalis therapy. *Am. Heart. J.*, 1930, 5, 305.

51. Rothlin (E.). — Some aspects of the differenciation of cardioactive glycosides. *Proc. Rudolf Virchow Medical Soc. New-York*, 1947, 6, 74.

52. Rytand (D.-A.). — Effect of digitalis on venous pressure of normal individuals. *J. Clin. Investig.*, 1933, 12, 847.

53. Seymour (W.-B.), Pritchard (W.-H.), Longley (L.-P.) and Hayman (J.-M. Jr). — Cardiac output blood and interstitial fluid volumes, total circulating serum protein and kidney function during cardiac failure and after improvement. *J. Clin. Investig.*, 1942, 21, 229.

54. Sherrod. — Strophanthin-G on coronary sinus outflow. *J. Pharmacolog.*, 1952, 104, 445.

55. Starling (E.-H.) et Visscher (M.-B.). — The regulation of the energy output of the heart. *J. Physiol.*, 1927, 62, 243.

56. Stead (E.-A. Jr), Warren (J.-V.), Brannon (E.-S.). — Effect of lanatoside C on the circulation of patients with congestive failure. *Arch. Int. Med.*, 1948, 81, 282.

57. Stewart (H.-J.), Deitrick (J.-E.), Crane (N.-F.) and Wheeler (C.-H.). — Action of digitalis in uncompensated heart disease. *Arch. Int. Med.*, 1938, 62, 569.

58. Stewart (H.-J.). — Cardiac therapy. Paul. B. Hoeber, 1953, 1 vol.

59. Tainter (M.-L.) and Dock (W). — Further observations on the circulatory actions of Digitalis and Strophantus with special references to the liver and comparison with Histamine and Epinephrine. *J. Clin. Investig.*, 1930, 8, 485.

60. Wood (P.) and Paulett (J.). — The effect of digitalis on the venous pressure. *Brit. Heart. J.*, 1949, 11, 83.

61. Youmans (W.-B.) and Huckins (A.-R.). — Hemodynamics in failure of circulation. *Monograph. Ch. C. Thomas*, Sprinfield, 1951, 111.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION. 13

ETUDE SOMMAIRE DES FACTEURS HEMODYNAMIQUES 15

RAPPEL DES PRINCIPALES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES CLASSIQUES DES DIGITALIQUES. 21

EFFETS HEMODYNAMIQUES DES DIGITALIQUES SUR LE CŒUR NORMAL DE L'HOMME 25

EFFETS HEMODYNAMIQUES DES DIGITALIQUES SUR LE CŒUR MALADE DE L'HOMME..... 29

A) Cardiopathies compensées 29
B) Insuffisance ventriculaire droite isolée 31
C) Insuffisance cardiaque gauche 33
D) Insuffisance cardiaque globale 36
E) Recompensation 39
F) Interprétation des résultats 40

EFFETS HEMODYNAMIQUES DES DIGITALIQUES SUR LES DEBITS REGIONAUX 47

CONCLUSIONS. 51

BIBLIOGRAPHIE 57